Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

SPEICHEL- UND DUODENALSAFT-AMYLASE BEI LEBERKRANKEN UND GESUNDEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Rainer Gladisch
aus Trzynietz/Sudeten

Würzburg 1972

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

SPEICHEL- UND DUODENALSAFT-AMYLASE BEI LEBERKRANKEN UND GESUNDEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Rainer Gladisch
aus Trzynietz/Sudeten

Würzburg 1972

Referent: Privatdozent Dr. med. L. Maiwald

Korreferent: Professor Dr. med. H. Franke

Tag der Promotion:

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

I N H A L T

		Seite
A.	Einleitung	1
B.	Allgemeiner Teil	2
	1. Einteilung der Amylasen, ihre Wirkung und Bildung.	2
	2. Charakteristika der Amylase; Isoamylasen.	3
	3. Klinische Bedeutung der Amylase.	5
	4. Bestimmungsmethoden der Amylase.	6
C.	Fragestellung	7
D.	Methodischer Teil	8
	1. Krankengut	8
	2. Versuchsanordnung	9
	3. Untersuchte Parameter	11
E.	Ergebnisse	12
	1. Tabellarische Zusammenstellung der Sekretionsleistung.	12
	2. Graphische Darstellung der Sekretionsverläufe und ihre Besprechung.	13

Seite

F. Diskussion 22

1. Kritische Betrachtung der angewandten Methode. 22

2. Auswertung der Ergebnisse. 24

G. Zusammenfassung 32

H. Literaturverzeichnis 33

A. EINLEITUNG

Bei der klinischen Untersuchung von Patienten mit chronischer Hepatopathie fällt häufig eine Schwellung der Parotiden auf. Diese Erscheinung blieb in diesem Zusammenhang bisher ohne Erklärung.

Untersuchungen mit dem Pankreozymin/Sekretin-Test (siehe Dissertation Schmidt, Medizinische Fakultät Würzburg, 1970) haben gezeigt, daß Patienten bei verminderter Trypsin- und Chymotrypsinaktivität in der Regel ausreichende oder normale Amylaseaktivitäten aufzuweisen hatten.

Mit der vorliegenden Arbeit soll der Versuch unternommen werden, zu klären, ob während der Pankreozymin/Sekretin-Stimulation die Parotis substituierend in Tätigkeit tritt und zu der Amylaseleistung bei Leberkranken beiträgt.

B. ALLGEMEINER TEIL

1. Die Amylase wird in die Klasse der Hydrolasen eingeordnet (47). Auf Grund ihrer Wirkungsweise werden zwei Arten der Amylase unterschieden: 1. die ß- oder Ektoamylase, auch saccharogene Amylase und 2. die α- oder Endoamylase, auch dextrogene Amylase, das stärkespaltende Ferment des Tierreiches (11, 47).

Die α-Amylase spaltet, von einer beliebigen Stelle der Amylase beginnend, die 1→4 glykosidischen Bindungen zwischen C_1 und O. Obwohl sie keine Wirkung auf 1→3 oder 1→6 glykosidische Bindungen, wie z.B. im Amylopektin und Glykogen, hat, gilt sie nicht als streng spezifisch für 1→4 glykosidische Bindungen (3, 50).

Die Bildung der α-Amylase erfolgt im Pankreas, der Muskulatur, den Mundspeicheldrüsen und der Leber (JANOWITZ). In der Leber wird außerdem eine sog. γ-Amylase gebildet, die auch 1→6 glykosidische Bindungen zu hydrolysieren und demzufolge Glykogen vollständig abzubauen vermag. In nahezu jedem Organextrakt läßt sich α-Amylase nachweisen, die Existenz von organspezifischen α-Amylasen wird postuliert und z. T. auch nachgewiesen (35, 37, 41, 47, 51).

Die Produkte der Enzymaktivität der ∝-Amylase haben alle eine ∝-D-Konfiguration, ihre genaue Identität hängt aber von der Enzymquelle ab (50). Das Produkt einer hohen Konzentration der Speichelamylase z.B.ist in überwiegendem Maße die D-Glucose (50), während die Pankreasamylase in der Regel bei der Maltose haltmacht, die dann in einer weiteren Reaktion von der ebenfalls im Pankreas gebildeten Maltose zu Glucose abgebaut wird.

Die Enzymaktivität wird gemäß der Empfehlung der International Union of Biochemistry in Standardeinheiten mit dem Symbol IE oder U angegeben. 1 U bezeichnet die Enzymmenge, die unter Standardbedingungen (= 25/30 ° Celsius, optimaler pH-Wert, optimale Substratkonzentration) den Umsatz von 1 µMol Substrat bewirkt (29).

2. Die Angaben in der Literatur über die pH-Werte im Speichel und Pankreassaft bzw. Duodenalsaft differieren leicht (11, 29, 30, 74), wie auch die genannten optimalen pH-Werte der Fermente. Die Speichelamylase scheint aber ihre größte Aktivität in einem etwas saureren Bereich (etwa 6,3 - 6,5) zu entwickeln als die Pankreasamylase (etwa 6,9). Unterhalb eines pH von 4, wie z.B. im Magen, wird Amylase rasch inaktiviert; in mehr basischem Milieu, wie z.B. im Duodenum,

erlangt sie wieder volle Aktivität.

Speichel und Pankreasamylase werden wie alle tierischen Amylasen durch Chloridionen aktiviert (11). Ca-Ionen sind zur Stabilisierung gegen proteolytische Verdauung sehr wichtig (3, 11). 1 - 2 Ca-Ionen pro Molekül Amylase sind fest gebunden. Ca-freie oder -arme Amylase wird im Darm durch Trypsin verdaut, der Amylase-Ca-Komplex dagegen ist weitgehend stabil; sein Stabilitätsoptimum von pH 7 - 8,5 entspricht weitgehend dem normalen duodenalen pH von 7,5 - 8,8 (29).

Von der α-Amylase existieren eine Reihe Isoenzyme, für deren Bildung mehrere Strukturgene verantwortlich sind (9). Als Isoenzyme werden Enzyme mit gleicher katalytischer Funktion, aber verschiedener Struktur und damit verschiedenen Eigenschaften bezeichnet. Isoenzyme unterscheiden sich in der elektrischen Wanderungsgeschwindigkeit, der amylotischen Aktivität, im pH-Optimum und in der optimalen Substratkonzentration. Keine einheitliche Meinung herrscht über die Proteinfraktion, in der die verschiedenen Isoenzyme im elektrischen Feld wandern, Wie aus den Arbeiten verschiedener Untersucher hervorgeht, gelingt keine sichere Zuordnung zu einer der bekannten Serumproteinfraktionen, die Ferment-

aktivitäten werden vielmehr zwischen diesen nachgewiesen (8, 10, 28, 35, 37, 41, 74).

3. In der Klinik wird der erhöhte Serumamylasespiegel sehr häufig als diagnostisches Indiz der Pankreatitis angesehen. Die normale mittlere Konzentration beträgt 1000 U (IE)/Liter Serum (29). Nach verschiedenen Untersuchern stellt die normale Serumamylase ein Gemisch mehrerer organspezifischer Enzyme dar (51). Die Speichelamylase soll die überwiegende Amylase im normalen Serum und Urin darstellen, die Pankreasamylase soll weitgehend auf das Duodenum bzw. den gesamten Dünndarm beschränkt sein (35, 51). Wenn auch hier über die genauen Verhältnisse noch nichts Endgültiges gesagt werden kann, ist doch sicher, daß die Serumamylaseaktivitäten verschiedenen Organen - wie der Leber, den Lungen, dem Herzen und den Nieren - sowie dem Intermediärstoffwechsel entstammen und nur zu einem Teil dem Pankreas, daß aber die Parotis als wesentliche zweite Amylasequelle anzusehen ist (37, 41, 51, 74). Interessant ist in diesem Zusammenhang die Feststellung, daß auch nach totaler Pankreatektomie der Blut- und Urinamylasespiegel weitgehend unverändert bleibt (74), womit die sog. Amylaseentgleisung als Spezifikum einer akuten Pankreatitis an Bedeutung einbüßt (41, 54, 74).

4. Zur Bestimmung der Amylase stehen eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung, die in der Regel Stärke als Substrat benutzen und darauf beruhen, daß nach Einwirkung des Enzyms auf ein Polysaccharid der Substratrest, die Spaltprodukte oder die Viskositätsänderung erfaßt werden. Es seien die am häufigsten in der Literatur angegebenen genannt:

   1. Die älteste Methode ist die nach WOHLGEMUTH, die sich der Jod-Stärkereaktion in einer Verdünnungsreihe bedient. Für exakte Messung ist sie heute zu ungenau (11).

   2. Die Bestimmung der Abnahme der Viskosität einer Stärkelösung nach Fermenteinwirkung (11, 28, 32).

   3. Die Bestimmung der abgespaltenen Maltose und Glucose durch Ermittlung der Zunahme der reduzierenden Gruppen (11

   4. Die Saccharometrische Bestimmung nach SOMOGYI (1, 38, 49, 51, 57).

   5. Die photometrische Bestimmung der Abnahme der Blaufärbung einer Stärkelösung nach Jodzusatz nach SMITH und ROE (63, 52).

C. FRAGESTELLUNG

Die Fragestellung geht von dem Zusammenhang zwischen Hepato- und Pankreopathie aus. Auf das Ineinandergreifen der Pathologie und Klinik von Magen-Darm-Trakt, Leber, Gallenblase und Pankreas wird schon seit langer Zeit von verschiedenen Autoren hingewiesen (1, 4, 15, 20, 23, 24, 25, 31, 32, 38, 46, 61, 62, 65, 72). Die Arbeit soll eine Antwort auf die Frage geben, ob eine Abhängigkeit der Amylaseleistung der Parotis von einer gestörten Leberfunktion besteht.

D. METHODISCHER TEIL

1. Es wurden insgesamt im Rahmen einer allgemeinen klinischen Diagnosestellung 35 unausgewählte Personen untersucht, davon waren 18 männliche und 17 weibliche Patienten.
Nach Altersstufen geordnet, ergab sich folgendes Patientengut:

bis 25 Jahre:		3 Frauen
bis 50 Jahre:	16 Männer	8 Frauen
über 50 Jahre:	4 Männer	6 Frauen

Eine Zusammenstellung der häufigsten Diagnosen, gestellt auf Grund der Anamnese, klinischen Symptomatik, serochemischen Befunde und z.T. Leberblindbiopsie, gibt folgende Übersicht (im Einzelnen s. Tab. 1 - 3):

chronische Verdauungsstörung	5
Hepatopathie	14
Cholecystopathie/-ektomie	4
Pankreopathie	14
Subacidität	7
Hyperacidität	4

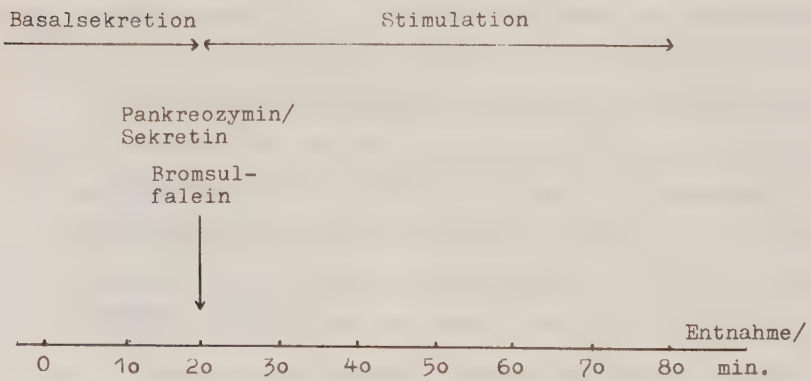
Bei allen Patienten wurde der Bromsulphalein-Retentions-Test durchgeführt. Ausgehend von unserer Fragestellung wurden die Patienten nach dem Ergebnis des BSP-Tests in folgende Gruppen eingeteilt:

Gruppe I:	0 - 5 %	Retention
Gruppe II:	5 - 10 %	"
Gruppe III:	über 10 %	"

2. Während der BSP-Belastung wurde das Pankreas mit Sekretin und Pankreozymin simultan stimuliert. Verwendet wurden die Präparate der Fa. Boots, Nottingham, England. Es wurden jeweils 100 E Pankreozymin und 85 (90) E Sekretin in 250 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst und kontinuierlich während 60 Minuten infundiert. Das entspricht einer Gesamthormonmenge von jeweils etwa 1 - 1,5 E/kg Körpergewicht. Der Duodenalsaft wurde mit einer einläufigen Duodenalsonde ohne zusätzliches mechanisches Absaugen gewonnen und im Erlenmeyerkolben mit jeweils 5 ml Paraffinöl und 5 ml NaOH - zur Bestimmung der Carolizeit - aufgefangen. Die richtige Lage der Sonde wurde mittels pH-Indikatorpapier und in dem Großteil der Fälle röntgenologisch geprüft. pH-Messungen wurden auch im Laufe des Tests, während dessen die Patienten in rechter Seitenlage gelagert wurden, stichprobenartig durchgeführt.

Während des P/S-Tests wurde gleichzeitig mittels einer Absaugpumpe der Mundspeichel abgesaugt. Zur Vermeidung unphysiologischer mechanischer Reizung der Mundschleimhaut (41) wurde das Speichelröhrchen nicht dauernd im Munde belassen, sondern in Abständen abgesaugt, nachdem die Patienten aufgefordert waren, keinen Speichel zu schlucken und den Mund in leicht geöffneter Stellung zu behalten. Zur Untersuchung wurde eine Probe aus dem klaren Überstand entnommen, der nach Sedimentation fester Speichelbestandteile blieb.

Sowohl der Duodenalsaft wie auch der Speichel wurden in Fraktionen zu je 10 Minuten gesammelt. Vor der P/S-Stimulation wurden 2 Proben Basalsekret entnommen.



Schema der Versuchsanordnung

3. Es wurden folgende Parameter untersucht:

I.	Bromthalein	nach Vorschrift der Fa.Merck AG.
II.	Bilirubin	mit dem Biochemica-Test der Fa. Boehringer / Mannheim
III.	Pankreas	
	1) Volumen	
	2) Bikarbonat	Acidimetrisch
	3) Chymotrypsin	mit dem Biochemica-Test der Fa. Boehringer / Mannheim
	4) Trypsin	"
	5) Amylase	nach Smith und Roe
IV.	Parotis	
	1) Volumen	
	2) Amylase	nach Smith und Roe

Bestimmt wurde von jedem Parameter jeweils:

1) die Menge in jeder 10-Minuten-Fraktion
2) die Gesamtmenge während des P/S-Tests, d. h. die Leistung / Zeit.

Von den gefundenen Werten wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen berechnet.

E. ERGEBNISSE

1. Die Gesamtwerte, d. h. die Sekretionsleistung / Stunde während der Pankreozymin/Sekretin-Stimulation sind in den Tabellen 1 - 4 zusammengestellt.

   Zum Vergleich seien die Werte von 63 Normalpersonen, deren Bromthaleinretentionswerte nicht über 1 % lagen, gegenübergestellt.

	Einh.	Mittelwert	s	Variations-koeffizient
Volumen	(ml)	25o		
Bikarbonat	(mval)	18,36	9,2	o,5
Bilirubin	(mg)	31,77	21,9	o,6
Bromthalein	(g)	177 958,o	112 24o,o	o,6
Chymotrypsin	(mU)	5298	486o	o,9
Trypsin	(mU)	77 365,o	5o 953	o,6
Amylase (D)	(IE)	1848	1o71	o,5

Tab.5: Vergleichswerte der Gesamtsekretion/Stunde nach Pankreozymin/Sekretin-Stimulation von 63 Normalpersonen.

Die Werte der 10-Minuten-Fraktionen werden als Kurvenverläufe graphisch dargestellt.

	Vol.	Bikarbonat	Bilirubin	Bromthalein	Chymotrypsin	Trypsin	Amylase	Speichel Vol.	Speichel Amylase
1) Sch.F. Leberparenchymschaden	311	24,49	26,69	174 215	543o	7o 694	2134,o	33,o	364,o7
2) K.H. Hyperacidität	397	41,63	23,56	212 77o	44o8,3	67 o8o	3o31,9	21,o	239,42
3) R.E. Chron. Obstipation	294	3o,7	25,43	152 27o	9356,o	76 449,	2333,9	1o,65	98,29
4) W.K. Chron. Verdauungsstörung Pancreopathie	1o3	9,22	9,4	55 285	2459,5	23 o12	816,1	36,2	364,2
5) K.E. Subacidität atherogene Stoffwechsellage vegetat. Regulationsstörung	1o8	8,o6	7,19	62 5o7	642,4	3o 733	92o,1	1o,9	1oo,8
6) B.B. Diabetes mellitus Chron. Obstipation Subacidität	95	8,o9	1,97	6o 48o	2136,2	21 465	8o7,87	34,2	338,7
7) R.A. Subacidität Nierenfunktionseinschränkung	138	13,97	18,72	8o 182	1o65,6	29 177	1o26,o	25,8	23o,2
8) M.L. Pancreopathie	199	22,2[illegible]	36,77	117 63o	345o,2	43 o4o	135o,o	52,5	467,2
9) S.G.	193	16,5o	35,31	91 ooo	51o7,o	13o 56o	132o,o	4o,9	411,24
1o) G.E. Subacidität atherogene Stoffwechsellage	28	1,4o	o,34	17 485	1o52,o	44 o76	182,2	54,o	542,35
11) M.W. Z.n Hepatitis	299	23,47	54,25	17o 55o	4828,5	83 45o	196o,o	24,3	238,45
12) S.G. Z.n. Cholecystektomie Subacidität	258	28,92	9,o1		6442,4	9o 461	2o61,o	51,o	428,72
13) Sch.R. Chron. Diarrhoe Nausea	177	15,9o	1o,65	1o1 767	5812,5	55 941	1348,5	43,8	352,o

Tabelle 2 : Gesamtwerte/ Stunde der Gruppe 2

	Vol.	Bikarbonat	Bilirubin	Bromthalein	Chymotrypsin	Trypsin	Amylase	Speichel Vol.	Speichel / Amylase
14) H.L.	409	29,04	52,99	235595	5554,44	104233	2738	38,5	365,9
15) H.P. V.a. Pancreaskopf-Ca Diabetes mellitus	250	22,5	55,18	142010	1587,29	57966,0	1926	3,1	38,7
16) B.P. Diabetes mellitus	280	27,86	13,83	156782,5	7791,64	47235	2347	16,2	157,2
17) B.A. Diabetes mellitus Fettleber	265	21,62	30,28	126562	5763,67	97480	1704	50	453,9
18) A.A. hepatopathie	304	30,38	84,77	167420	5407,1	82661	2199	16,2	162,3
19) J.H. Gastroduodenitis Hepatopathie Obstipation	390	27,23	79,44	217647	7775,5	130560	2223	36,8	353,2
20) K.A. Subacidität atherogene Stoffwechsellage	299	22,78	19,73	143315	2894,3	69088	2227	13,3	131,8
21) H.A. Z.n. Cholecystektomie Chron. Obstipation	453	28,77	8,64	232320	1560,0	72100	3911	3090	311,1
22) F.H. Cholecystopathie Hypacidität	309	26,35	27,05	169270	9618,0	92090	2441	42,9	372,5
23) H.L. Diabetes mellitus	113	10,5	17,59	67290	4961,6	23 445	1000	6,0	43,6
24) K.H. Cholecystopathie V.a. chron. Hepatitis V.a. Gastritis	300	24,59	46,87	117710	6082,2	94084	1824	87,8	857,1
25) L.J. Z.n, Cholecystektomie Z.n. Hepatitis Z.n. Pancreatitis	278	21,21	6,66	171900	3276,6	40272	2347	23,9	237,1
26) K.E. Hyperacidität Chron. Pancreatitis	430	36,05	52,0	230100	2075,5	59864	3655	21,2	195,8
27) B.D. Siderose d. Leber	160	18,79	19,04		1576,4	26907	1358	37,2	361,01
28) B.H.	356	33,05	77,24	178517	3836,4	61789	2784	49,8	488,5

	Volumen	Bikarbonat	Bilirubin	Bromthalein	Chymotrypsin	Trypsin	Amylase	Speichel-Volumen	Speichel-Amylase
29) H.F. Stenose d. Gallenganges Adipositas ,Pancreopathie	64	59,3	o,73	25571	176,49	778,4	4o7,5	5o,6	649,5
3o) W.O. Leberparenchymschaden	2oo	17,98	35,o5	1o9815,	5776,9	41996,o	1733,1	88,9	962,6
31) R.E. Hyperacidität Leberparenchymschaden	312	17,3	82,85	1734o5	5616,5	8846o,o	1968,4	35,4	337,9
32) M.W. Z.n. Billroth II Chron. Obstipation	72	4,83	7,76	37oo6	1859,9	1389o,o	495,9	32,o	325,o5
33) W.D. Hepatopathie	78	6,67	2,87	447o1	1o32,2	14694,o	716,2	2,5	24,42
34) H.R. Hyperacidität Leberparenchymschaden	7o	7,46	26,84	4191o	1683,7	1266o,o	635,8	39,9	473,9
35) L.R. Anacidität , Pancreopathie	184	17,56	8,o9	117789	31o7,2	34672,o	1492,8	66,6	648,7

Tabelle 3 : Gesamtwerte/Stunde der Gruppe 3

		Gruppe o– 5 %		Gruppe 5-1o %		Gruppe über 1o%	
	Einh.	Mittelw.	s	Mittelw.	s	Mittelw.	s
Volumen	(ml)	2oo,o	1o6	3o6,o	93	14o,o	95
Bikarbonat	(mval)	18,81	11	25,3	6	18,7	18
Bilirubin	(mg)	19,94	15	39,4	26	23,4	29
Bromthalein	(µg)	1o8 261,75	58 861,o	168 317,o	48 795	78 599,1	55 58o
Chymotrypsin	(mU)	4o14,8	2529,o	5317,3	2942	275o,4	2198
Trypsin	(mU)	55 887,5	35 o21	7o 651,6	29 956	29 956,9	11 141
Amylase (D)	(IE)	1484,1	779	2312,6	765	1o64,2	646
Speichelvol.	(ml)	33,67	14	31,59	21	45,13	27
Speichel-Amylase	(IE)	321,2	133	3o2,o	2o7	488,8	3oo

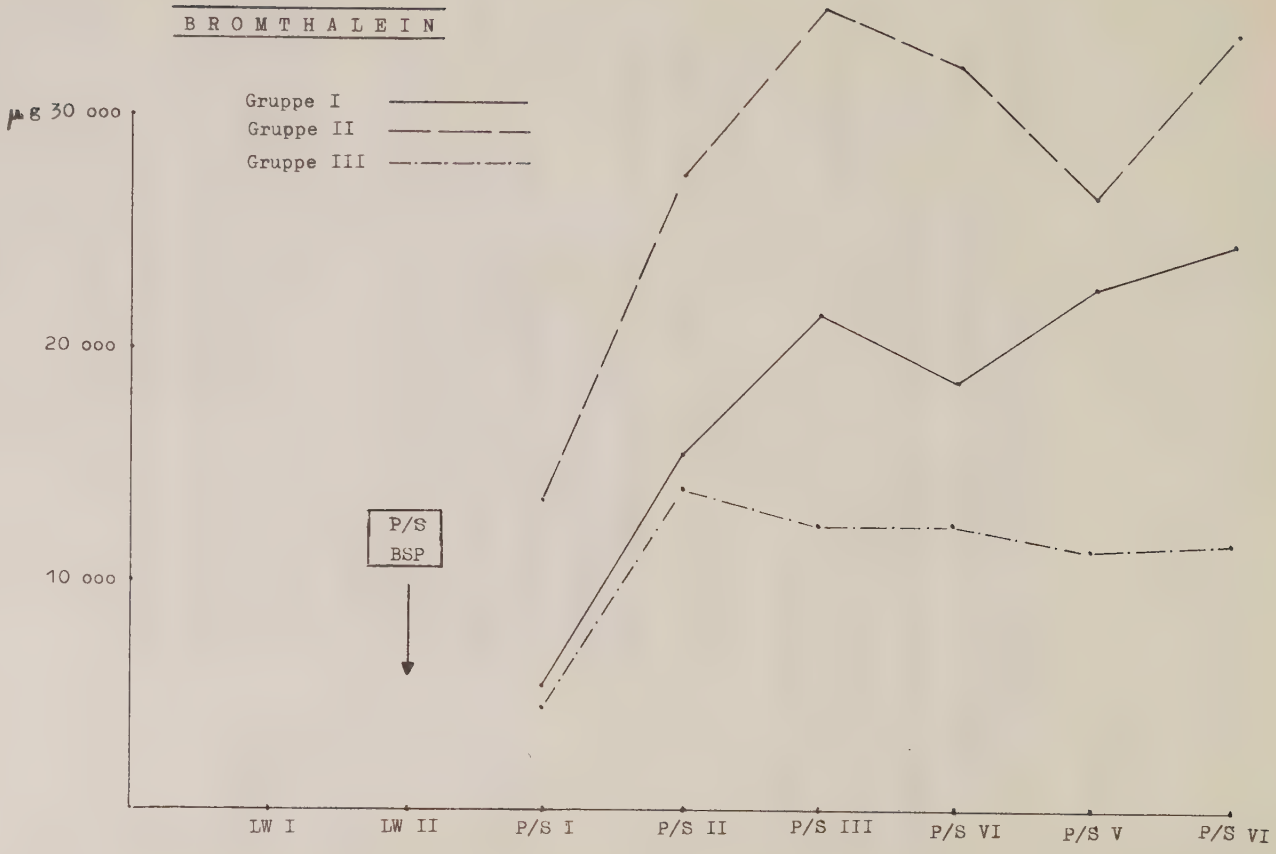
Tab. 4 : Gesamtwerte/ Stunde (Mittelwerte)

2. Bromthalein

Grp. I: (0 - 5 %) etwa hyperboles Ansteigen bis zu dem Gipfel in Fraktion 6, wobei ein erster Gipfelpunkt in Probe 3 (bei Bilirubin Probe 2) durchlaufen wird.

Grp. II: (5 - 10 %) hat einen steileren Anstieg als Grp. 1 zu einem Höchstwert in Probe 3 (bei Bilirubin Probe 2), fällt ab bis Fraktion 5 und erreicht in Probe 6 fast noch einmal den Wert der Fraktion 3.

Grp. III: (über 10 %) zeigt in Fraktion 1 und 2 fast die gleichen Werte wie Gruppe 1, hat aber in Probe 2 den höchsten Wert erreicht (Gipfel von Bilirubin in Probe 2), von dem die Kurve fast geradlinig leicht bis Fraktion 6 abfällt.


BROMTHALEIN
µg 30 000
20 000
10 000
Gruppe I
Gruppe II
Gruppe III
P/S
BSP
LW I
LW II
P/S I
P/S II
P/S III
P/S VI
P/S V
P/S VI

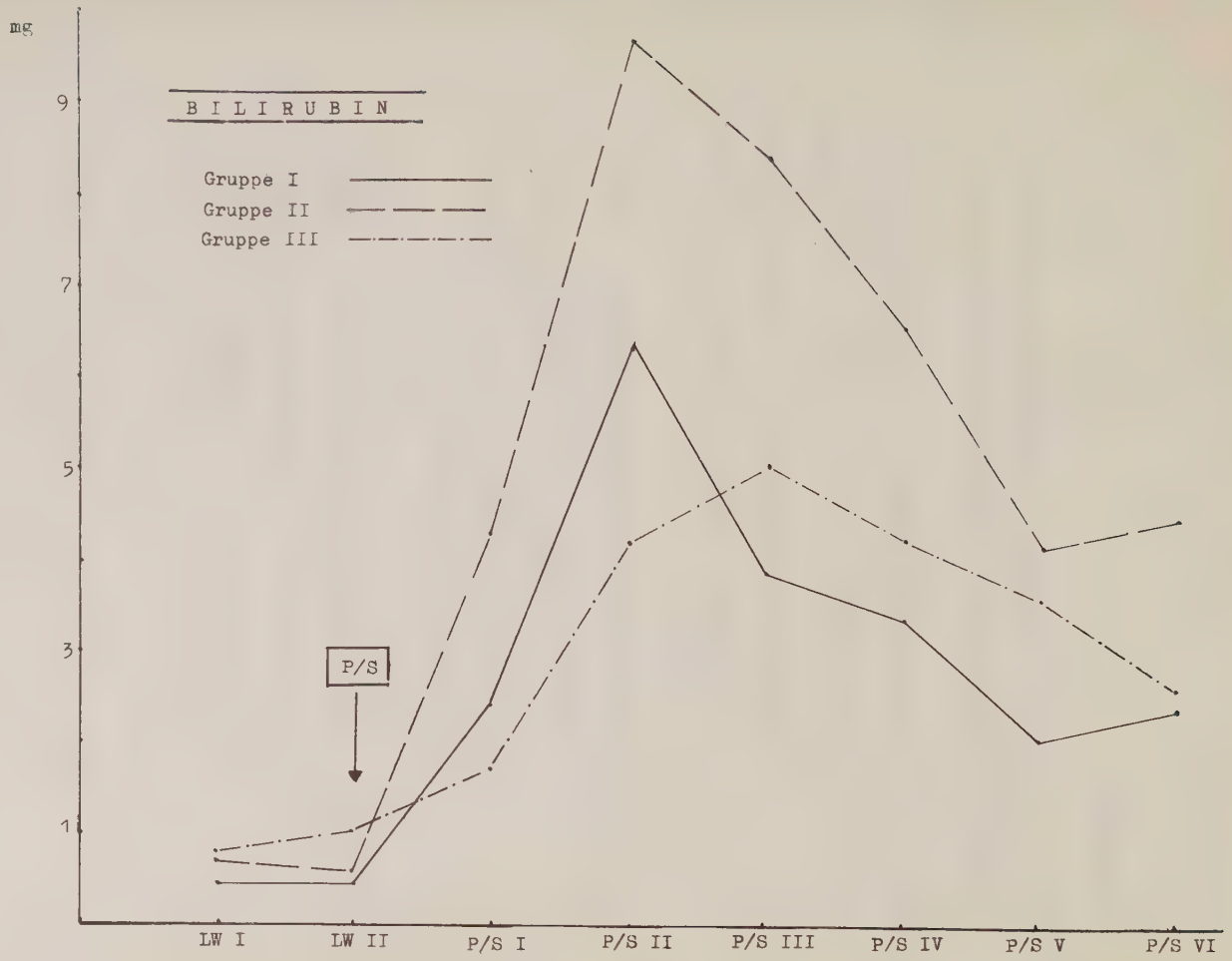
Bilirubin

Da die Gallenblase, die durch Pankreozymin einen Kontraktionsreiz erfährt, nur eine begrenzte Kapazität hat und die choleretische Wirkung des Sekretins ebenfalls einen limitierten Effekt hat, ergibt sich ein etwas abweichendes Kurvenverhalten von jenen Verläufen, die im wesentlichen durch die Pankreassekretion bestimmt sind.

Grp. I: (0 - 5 %) zeigt eine prompte Reizbeantwortung mit steilem Anstieg bis Fraktion 2, darauf zunächst steilen, dann langsameren Abfall bis Probe 5 und letztem, leichtem Ansteigen bis Fraktion 6.

Grp. II: (5 - 10 %) erreicht von etwa gleicher Basalsekretion ausgehend steiler ansteigend einen deutlich höheren Wert ebenfalls in Probe 2, fällt ähnlich Grp. 1 bis Fraktion 5 ab mit leichtem erneutem Anstieg in Probe 6.

Grp. III: (über 10 %) klettert mit geringerer Steilheit zu einem später liegenden Gipfel in Fraktion 3 an, liegt auch hier deutlich unterhalb der beiden Vergleichskurven und fällt kontinuierlich bis Probe 6 ab.


mg
BILIRUBIN
Gruppe I
Gruppe II
Gruppe III
9
7
5
3
1
P/S
LW I
LW II
P/S I
P/S II
P/S III
P/S IV
P/S V
P/S VI

Bikarbonat

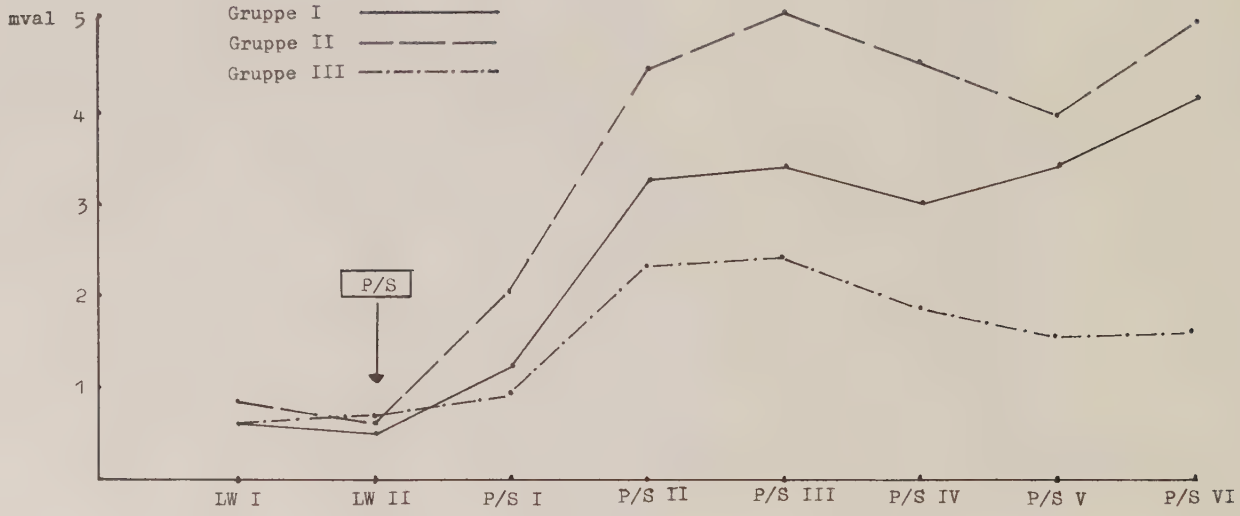
Das Gesamtverhalten entspricht weitgehend dem beim Volumen aufgezeigten Kurvenverlauf. Im Einzelnen zeigt die Kurve der

Grp. I: (0 - 5 %) ein nach der Stimulation deutliches, dann noch steileres und schließlich nur noch unwesentliches Ansteigen bis zum ersten Höchstwert in Fraktion 3. Nach einem leichten Abfall in Fraktion 4 folgt ein erneuter, deutlicher Anstieg bis zum endgültigen Höhepunkt in Fraktion 6.

Grp. II: (5 - 10 %) einen steileren Anstieg als die Grp. I zum - deutlich höheren - Gipfel in Probe 3. Nach einem Abfall bis Fraktion 5 folgt eine erneute deutliche Reizbeantwortung, deren Wert nicht ganz die Höhe der Probe 3 erreicht.

Grup. III: (über 10 %) eine schwache Reaktion auf die Stimulation bis Probe 1, steigt dann weniger steil als die Vergleichskurven auf einen geringeren Höchstwert als den der Gruppen 1 und 2 ebenfalls bis Fraktion 3 an, um ohne erneuten Anstieg bis Probe 6 abzufallen.

B I K A R B O N A T

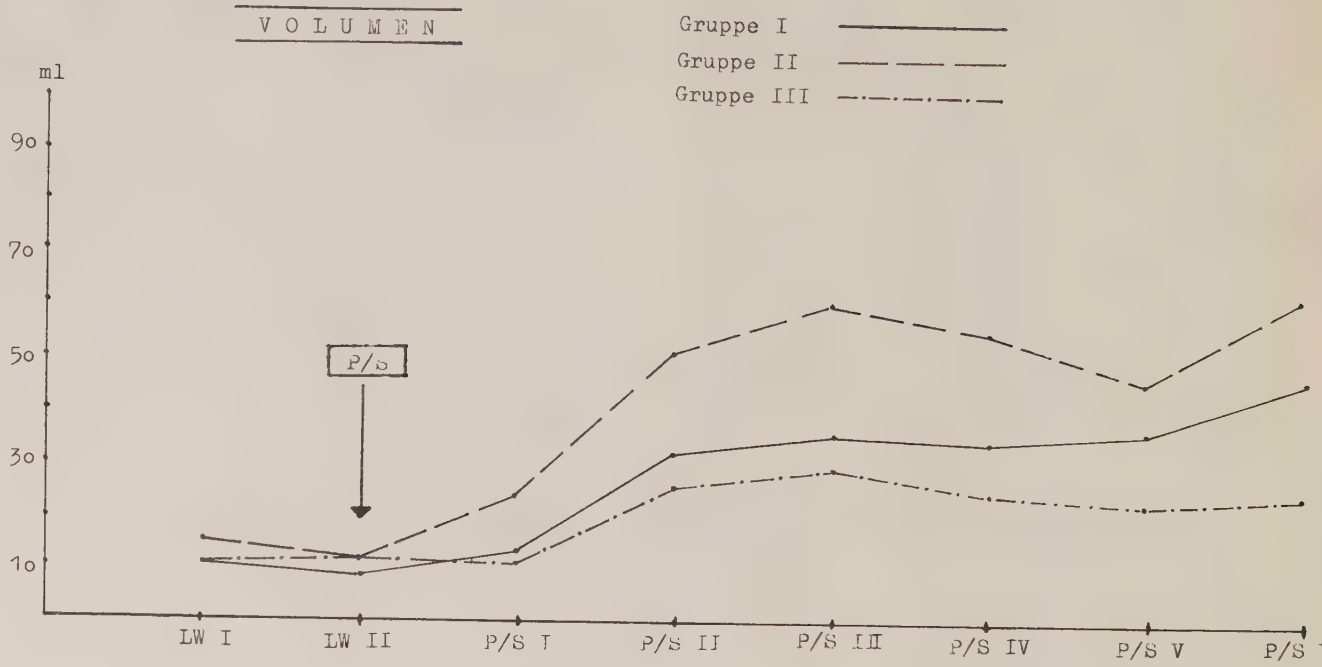

mval
5
4
3
2
1
Gruppe I
Gruppe II
Gruppe III
P/S
LW I
LW II
P/S I
P/S II
P/S III
P/S IV
P/S V
P/S VI

Volumen

Grp. I: (0 - 5 %) Nach einem geringen Anstieg in der ersten Fraktion nach Beginn der Stimulation, steigt das Volumen bis zur 2. Fraktion auf etwa das dreifache an, verläuft innerhalb der nächsten 30 Minuten ohne wesentliche Änderung mit nur leichter Aszension zur Fraktion 5. In der letzten Probe folgt noch ein deutlicher Anstieg zum Höchstwert.

Grp. II: (5 - 10 %) Mit Beginn der Stimulation erfolgt ein rascher Anstieg bis zu einem ersten Höhepunkt in Probe 3, sinkt dann bis zur Fraktion 5 deutlich ab, um wie in der Grp. I den höchsten Wert in der letzten Fraktion zu erreichen. Insgesamt liegen die Werte der Gruppe II deutlich höher als die der Gruppe I.

Grp. III: (über 10 %) Zeigt zunächst keine Reaktion auf den Sekretionsreiz, klettert dann deutlich, im zweiten Abschnitt nur wenig, zum Höchstwert in Fraktion 3 an, ohne jedoch die Werte der beiden anderen Gruppen zu erreichen. Auch zeigt sich im Gegensatz zu den Gruppen 1 und 2 keine signifikante Steigerung in der Endphase des Tests.

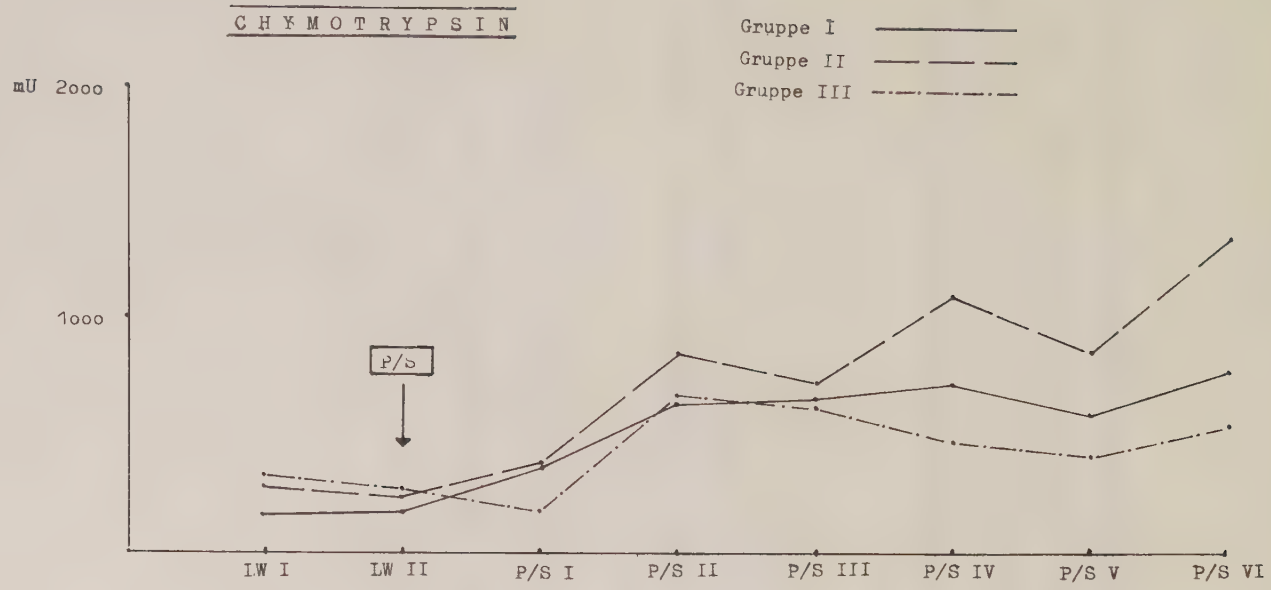

V O L U M E N
Gruppe I
Gruppe II
Gruppe III
ml
90
70
50
30
10
P/S
LW I
LW II
P/S I
P/S II
P/S III
P/S IV
P/S V
P/S

Chymotrypsin

Grp. I: (0 - 5 %) zeigt einen stetigen Anstieg bis zu einem ersten Gipfel in Probe 4, dem nach einem leichten Abfall der endgültige Gipfel in Fraktion 6 folgt.

Grp. II: (5 - 10 %) zeigt einen treppenförmig ansteigenden Kurvenverlauf mit Gipfelpunkten in Fraktion 2 < Fraktion 4 und schließlich dem höchsten Wert in der Probe 6. Auch hier liegen die Werte insgesamt über denen der Gruppe 1.

Grp. III: (über 10 %) ohne Reizbeantwortung bis zur Probe 1, dann mit der gleichen Steilheit wie Grp. II seinen Höhe punkt in Fraktion 2, von der die Kurve - mit leichtem Anstieg von der 5. zur 6. Fraktion - bis zur Probe 6 in flachem Verlauf abfällt. Bis auf Probe 2 liegen auch hier die Werte während des P/S-Tests sämtlich unter denen der Vergleichsgruppen.

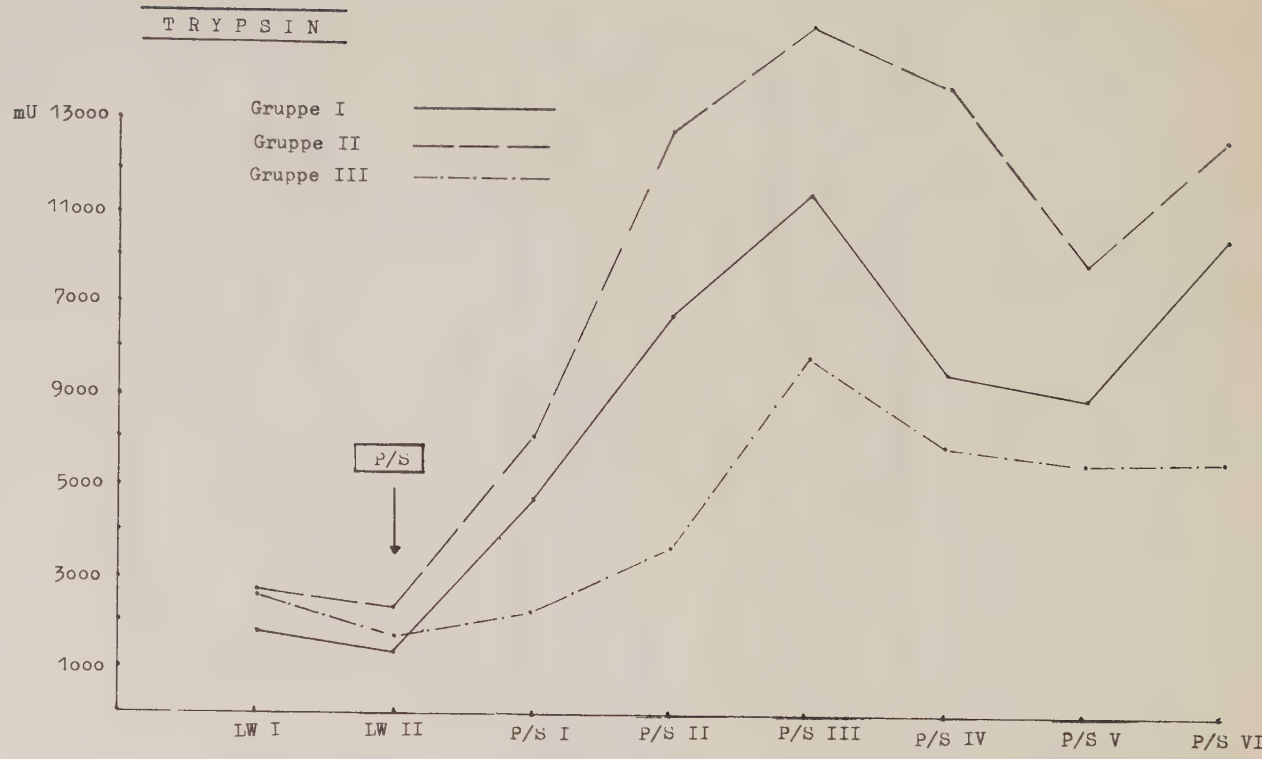

CHYMOTRYPSIN
Gruppe I
Gruppe II
Gruppe III
mU 2000
1000
P/S
LW I
LW II
P/S I
P/S II
P/S III
P/S IV
P/S V
P/S VI

Trypsin

Grp. I: (0 - 5 %) zeigt eine deutliche Reizbeantwortung mit steilem Anstieg der Werte zum Höchstwert in Probe 3. Danach fallen die Werte erst steil bis Fraktion 4, dann leicht bis Probe 5 ab, von der aus ansteigend fast noch einmal der Wert der Fraktion 3 erreicht wird.

Grp. II: (5 - 10 %) zeigt auch hier wie an allen Parametern die höchsten Werte. Nach steilem Ansteigen zu einem Gipfel in Fraktion 3 folgt in fast gleicher Weise ein Abfall bis Fraktion 5. Eine zweite deutliche Steigerung folgt in Probe 6.

Grp. III: (über 10 %) zeigt eine bis Probe 2 nur schwache Reaktion auf die Stimulation. Erst die dritte Fraktion bringt einen deutlichen Anstieg zu einem Gipfel in Probe 3, von dem aus die Werte zunächst steil, dann sehr flach verlaufend abfallen, ohne wie die anderen Gruppen eine erneute deutliche Reizbeantwortung zu zeigen.


TRYPSIN
mU 13000
11000
7000
9000
5000
3000
1000
Gruppe I
Gruppe II
Gruppe III
P/S
LW I
LW II
P/S I
P/S II
P/S III
P/S IV
P/S V
P/S VI

Amylase

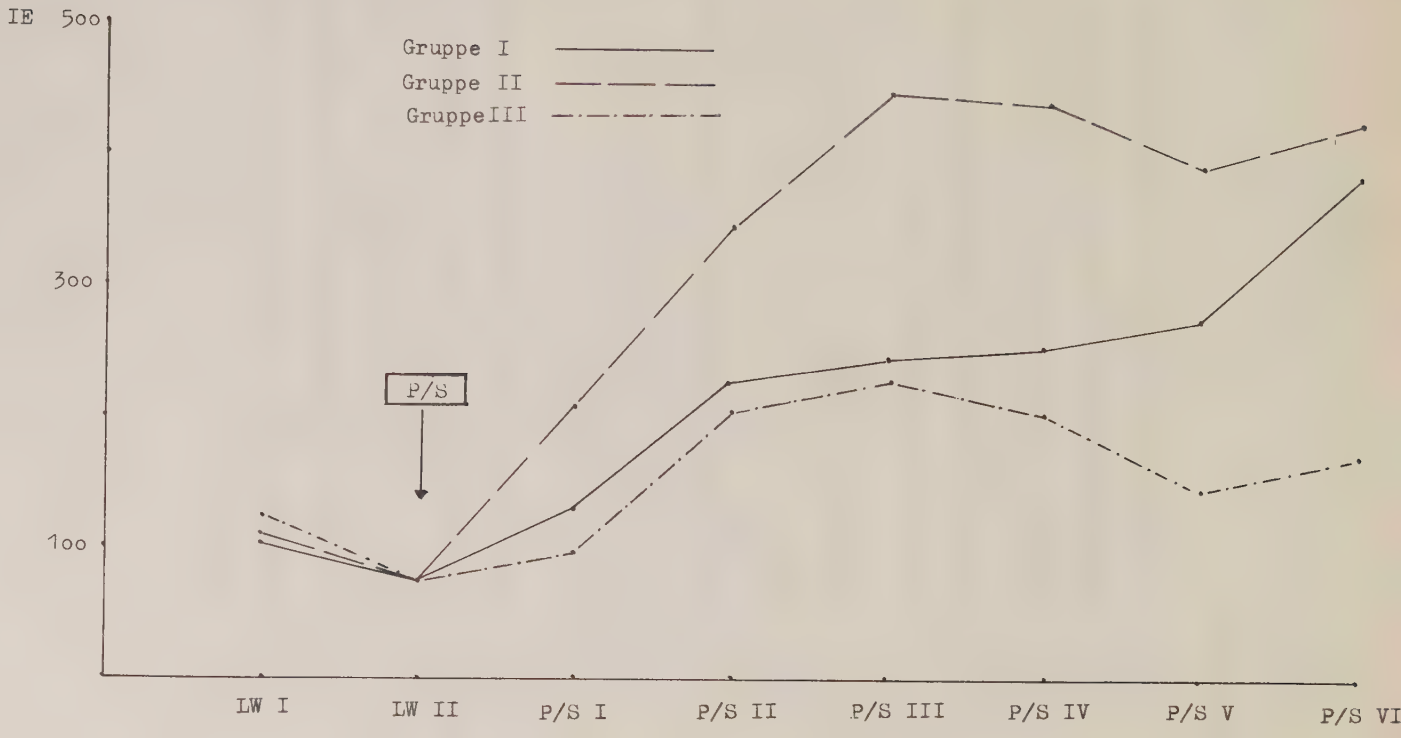
Die Kurve der

Grp. I: (0 - 5 %) steigt von dem gemeinsamen Wert der Basalsekretion deutlich bis Fraktion 2 an, verläuft von hier plattenförmig mit nur leichter Steigung bis Probe 5, um mit einem weiteren, steileren Anstieg den Höchstwert in Fraktion 6 zu erreichen.

Grp. II: (5 - 10 %) steigt steil, fast geradlinig bis zu dem Gipfel in Probe 3 an, fällt dann leicht bis Probe 5 ab, um in der letzten Fraktion noch eine erneute leichte Steigerung zu erfahren. Insgesamt liegen auch hier wieder die Werte dieser Gruppe deutlich über denen der beiden anderen.

Grp. III: (über 10 %) zeigt zunächst nur schwache Reaktion auf den Sekretionsreiz, verläuft dann etwa parabelförmig mit Gipfel in Probe 3 bis Fraktion 5, um gegen Probe 6 noch einmal ganz leicht anzusteigen. Insgesamt liegen auch hier die Werte unter denen der Vergleichskurven.

A M Y L A S E (P A N K R E A S)

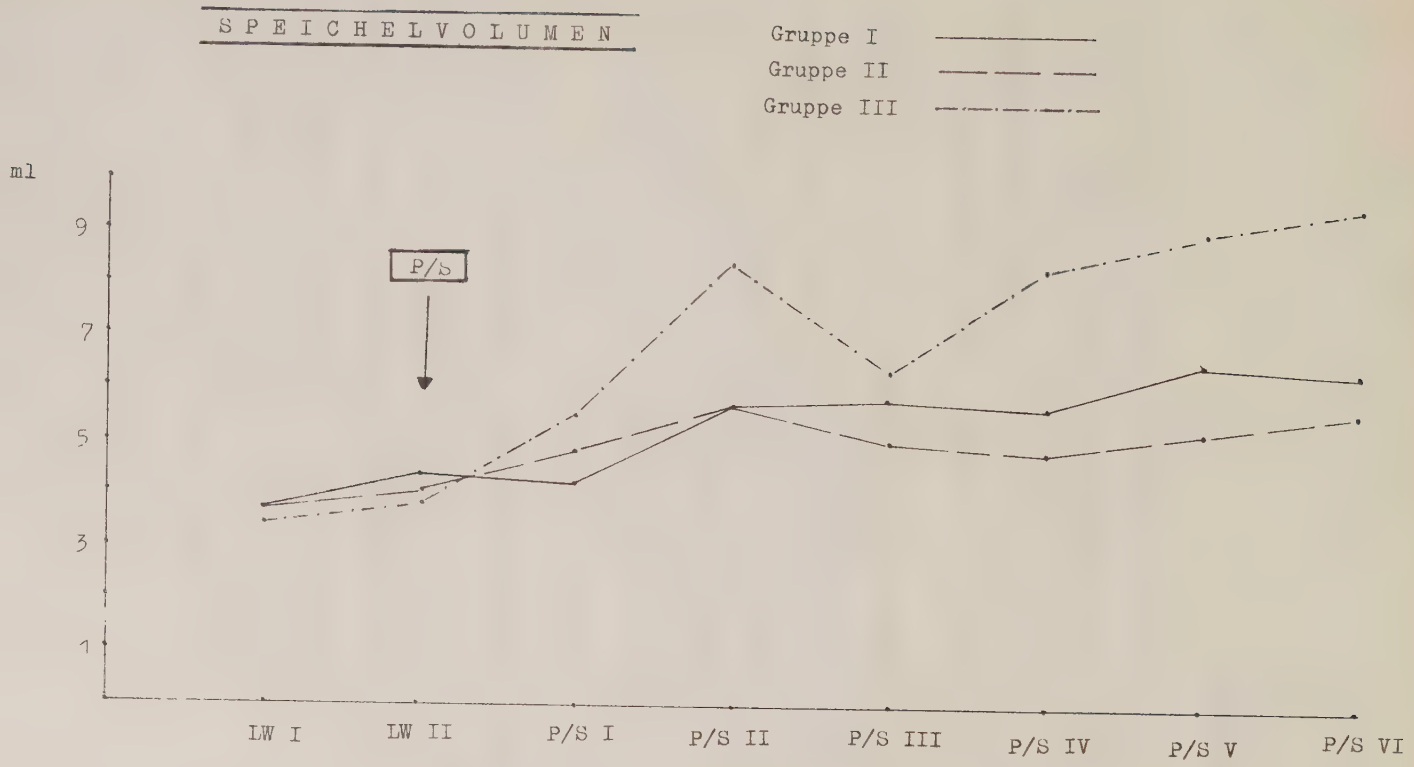


Speichelvolumen

Grp. I: (0 - 5 %) Der Verlauf der Kurve ist sehr ähnlich dem des Duodenalsaftvolumens der Gruppe I. Die Probe 1 zeigt keine Veränderung gegenüber der Basalsekretion, steigt dann bis Probe 2 deutlich an, hat ein Platteau bis Fraktion 4 und steigt dann zu den höchsten Werten in Probe 5 und 6 an.

Grp. II: (5 - 10 %) erreicht bis Fraktion 2 den gleichen Wert wie Gruppe 1, von dem die Kurve aber nicht weiter ansteigt, sondern in konkavem Verlauf mit Tiefstwert in Probe 4 diesen Wert in Fraktion 6 noch einmal erreicht. Insgesamt liegen die Werte - im Gegensatz zu den Duodenalsaftproben - leicht unter denen der Gruppe I.

Grp. III: (über 10 %) zeigt den deutlichsten Anstieg der drei Gruppen zu dem ersten Gipfel in Fraktion 2. Die Kurve fällt gegen die Probe 3 etwas ab, um in einem zweiten ansteigenden Abschnitt den höchsten Wert in Probe 6 zu erreichen. Im Gegensatz zur Duodenalsaftuntersuchung liegen die Werte deutlich über denen der Vergleichsgruppen.


S P E I C H E L V O L U M E N
Gruppe I
Gruppe II
Gruppe III
ml
9
7
5
3
1
P/S
LW I
LW II
P/S I
P/S II
P/S III
P/S IV
P/S V
P/S VI

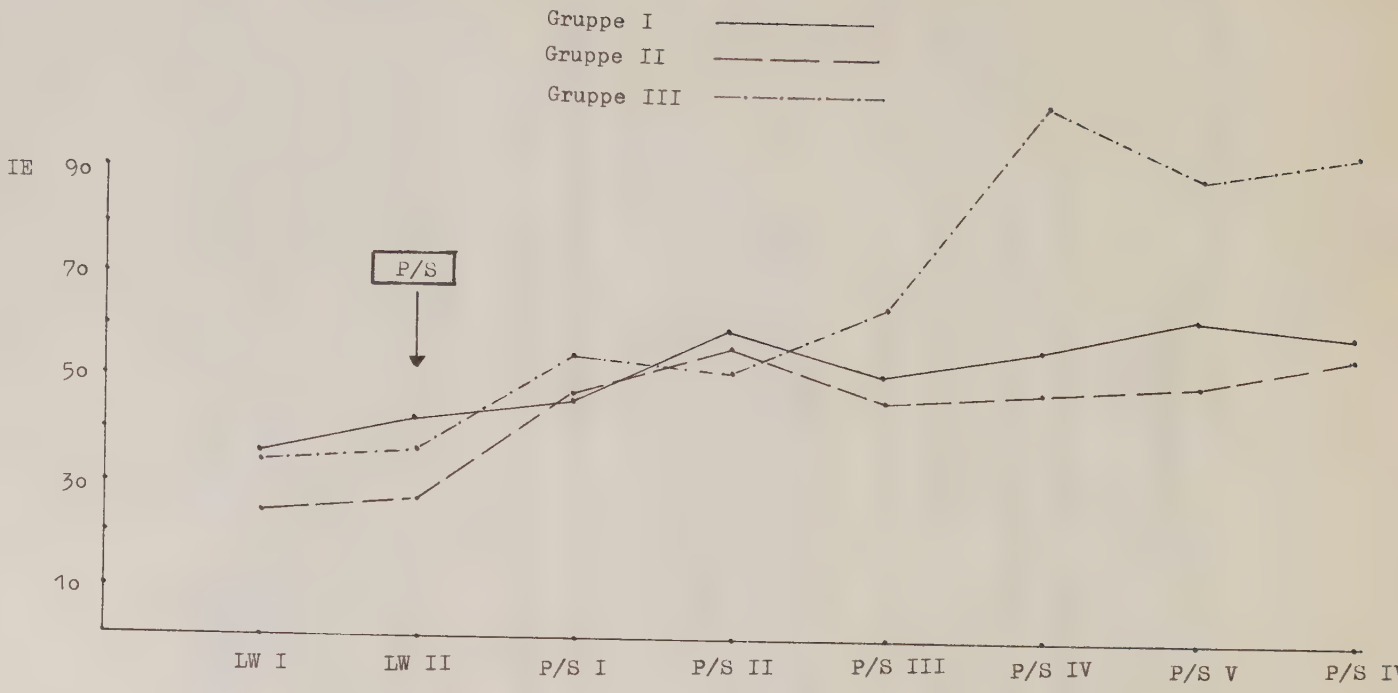
Speichelamylase

Grp. I: (0 - 5 %) Das Gesamtverhalten der Kurve entspricht etwa dem des Speichelvolumens. Einem Anstieg bis Fraktion 2 folgt ein leichter Abfall, dem sich ein erneuter Anstieg bis zum Gipfel in Probe 5 anschließt, den der Wert der Fraktion 6 nicht ganz erreicht.

Grp. II: (5 - 10 %) Auch diese Kurve verhält sich ähnlich der Volumenkurve. Nach Beginn der P/S-Infusion erfolgt ein leichter Anstieg zu einem ersten Gipfel in Probe 2. Darauf folgt ein leichter Abfall und erneuter allmählicher Anstieg zu einem zweiten Gipfel in Probe 6, der leicht über dem ersten liegt. Insgesamt liegen die Werte dieser Gruppe leicht unter denen der Gruppe 1.

Grp. III: (über 10 %) Diese Kurve zeigt ein deutlich anderes Verhalten als die der Volumenwerte. Bis zur Probe 2 differierte sie kaum mit denen derGruppe 1 und 2. Dann folgt aber ein Anstieg, der in Probe 3 schon den höchsten Wert der Grp. I übersteigt und steil zu dem Gipfel in Probe 4 weiterverläuft. Von hier fällt die Kurve gegen Fraktion 5 leicht ab, um gegen Probe 6 noch einmal ganz leicht anzusteigen.

A M Y L A S E (P A R O T I S)



F. DISKUSSION

1) Die Fragestellung ging von der engen funktionellen und pathologischen Verknüpfung von Magen, Darm, Leber und Pankreas, verbunden durch die Gallengänge, aus. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen speziell den Zusammenhang zwischen pathologischer Leber-und Pankreasfunktion.

Bei der Einteilung der Patienten in 3 Gruppen wurden die Ergebnisse des Bromsulfaleintests zugrundegelegt. Von allen zur Zeit gebräuchlichen klinischen Untersuchungsmethoden hat der BST mit etwa 85 % die größte Treffsicherheit. Gegenüber anderen Autoren (34) meinen wir, daß eine pathologisch veränderte Ausscheidungsfunktion der Leber erst bei einer Retention über 5 % sicher angenommen werden kann.

Die Einteilung nach den Retentionswerten stellt die Pankreasfunktionsprüfung in den Rahmen einer Leberfunktionsprüfung. Eine Pankreopathie muß aber nicht jederzeit mit einer Hepatopathie vergesellschaftet sein, wie die Patienten 4, 5, 6 und 10 dokumentieren. Umgekehrt bedingt eine erhebliche Leberschädigung nicht zwangsläufig eine gleichzeitige Pankreopathie, wie aus den Werten des Patienten 31 zu ersehen ist.

Die heute beste Möglichkeit zur Untersuchung der Pankreasfunktion bietet der Pankreozymin-Secretin-Test. Die Vorteile der hier gebrauchten Methode gegenüber der anderer Autoren (1, 2, 4, 5, 7, 12, 13, 20, 33, 39, 43, 68, 77, 78) besteht darin, daß

1. infolge der simultanen und kontinuierlichen Infusion von Pankreozymin/Secretin ein der physiologischen Situation entsprechender Sekretionsreiz gesetzt wurde

2. durch den Gebrauch einer einläufigen Sonde die Belastung der Patienten in Grenzen gehalten wurde und unphysiologische mechanische Reizungen (16, 60) durch doppelläufige oder Ballonsonden vermieden wurden, deren Wert ohnehin fraglich ist, da

3. ein ausgeprägter Antagonismus zwischen Sekretin und Gastrin besteht (22), da Sekretin die Gastrinausschüttung und damit die Säuresekretion des Magens hemmt.

Weiterhin wurden im Gegensatz zu anderen Autoren (s.o.) nicht die Konzentrationen der einzelnen Parameter gemessen, sondern die jeweilige Gesamtmenge/Fraktion und besonders pro Stunde, d.h. die Gesamtsekretionsleistung des Pankreas. Die Enzymkonzentration per se hat eine geringe diagnostische Aussagekraft. Denn nur die Gesamtenzymmenge sagt etwas über die

effektive Leistung des Pankreas aus, da sie alleine für die tatsächliche Verdauungsleistung der Drüse entscheidend ist (15, 20, 58).

2. Wie die Durchsicht der Tabellen 1 - 5 zeigt, weisen die gefundenen Werte eine z.T. erhebliche Streuung auf. Dabei ist zu berücksichtigen, daß schon Normalpersonen ihrer individuellen vegetativen Situation entsprechende Differenzen zeigen. Darüberhinaus ist die Inkonstanz der klinischen und funktionellen Befunde in einem weiten Ausmaß abhängig sowohl von dem Zeitfaktor wie auch von der ursächlichen Noxe (1, 16). Eine weitere Ursache für die Streubreite der gefundenen Werte ist darin zu sehen, daß es im Anfangsstadium einer chronischen Pankreatitis zu einer Fermentdissoziation, d. h. einer verschieden starken Einschränkung der Sekretion der einzelnen Pankreasfermente, kommen kann, wie auch die Werte der Patienten 8, 16, 23, 25, 28, 30 zeigen (1, 5, 19, 60). Schließlich sei noch einmal darauf hingewiesen,daß die Einteilung der Fragestellung entsprechend eine Hepatopathie als Bezugspunkt nimmt und nicht von einer Pankreopathie ausgeht.

Um die für den Einzelfall auftretende Variabilität auszugleichen und eine allgemein gültige Aussage machen zu können, wurde bei der Darstellung der Sekretionsverläufe (Kurve 1 - 9)

das Gesamtverhalten der 3 Gruppen, ausgedrückt durch die Mittelwerte der einzelnen Fraktionen jedes Patienten, zugrunde gelegt. Daraufhin sind zu der Pankreassekretion folgende allgemeine Aussagen zu machen:

1. Die jeweils höchsten Werte werden in der Gruppe von 5 - 10 % gefunden. Dieses Phänomen der Hypersekretion des Pankreas bei Hepatopathie wird auch von mehreren anderen Autoren beschrieben (1, 31, 32, 39, 67, 78). Es bestehen eine Reihe von Theorien über die Ursache dieser Erscheinung, die aber alle keine schlüssige Erklärung geben.

2. Die niedrigsten Werte werden jeweils in der Gruppe über 10 % gefunden.

3. Während die Gruppen I und II in der Regel in der Endphase des Tests eine erneute Steigerung aufweisen, fehlt diese in der Gruppe III, was auf ein vermindertes funktionsfähiges Parenchym hinweist.

4. Als interessanten Nebenbefund sei auf das umgekehrte Verhalten der Ausscheidungsmaxima der wohl über den gleichen Mechanismus eliminierten Farbstoffe Bilirubin und Bromthalein in den Gruppen I und II gegenüber III hingewiesen.

Faßt man kurz zusammen, so läßt sich folgendes feststellen:

Es besteht eine eindeutige Abhängigkeit zwischen Hepato- und Pankreopathie. Angesichts der zentralen Stellung der Leber im Stoffwechselgeschehen einerseits und der hohen Vulnerabilität durch Störung des allgemeinen Stoffwechsels oder extreme funktionelle Belastung der stoffwechselmäßig hoch eingestellten Acinusepithelien des Pankreas andererseits, ist dies kein überraschender Befund (19, 32, 70).

Das Ergebnis dieser Arbeit sollte die Antwort auf die Frage sein, ob ein Zusammenhang zwischen Hepato-Pankreopathie und der Funktion der Parotis besteht.

Komplexe Stoffwechsel- und Regulationsvorgänge unterliegen physiologischer- und pathologischerweise deutlichen individuellen Variationen. Ein Kollektiv von 35 Personen ist ausreichend groß, diese Einzelschwankungen auszugleichen und eine allgemeine Aussage zu gestatten.

Wie schon erwähnt, stellt die Parotis die wesentliche zweite Amylasequelle neben dem Pankreas dar. Die Bedeutung dieser Amylaseproduktionsstätte nimmt in pathologischen Situationen, d. h. bei einer insuffizienten Pankreasleistung, zu, da die Parotis zu einer Steigerung ihrer Amylasesekretion gegenüber dem Normalfall fähig ist (14, 17, 30, 53, 68).

Verfolgt man die Sekretionsverläufe der Parotis, so findet man gegenüber den duodenalen Werten ein genau umgekehrtes Verhalten: die jeweils deutlich höchsten Werte bietet die Gruppe III, d. h. die Gruppe mit der stärksten Leber und Pankreasschädigung. Die niedrigsten Werte erreicht die Gruppe II, die die höchsten duodenalen Werte aufweist. Die Gruppe bis 5 % liegt auch hier zwischen den beiden anderen.

Betrachtet man daneben auf Tabelle 4 die berechneten mittleren Speichelwerte, so sieht man, daß

die Gruppe I (0 - 5 %)	in 33,67 ml Speichel 321,2 IE Amylase enthält. Das entspricht einer Konzentration von 9,55 IE/ml Speichel
die Gruppe II (5 - 10 %)	in 31,59 ml Speichel 302 IE Amylase enthält. Das entspricht einer Konzentration von 9,45 IE/ml Speichel
die Gruppe III (über 10 %)	in 45,13 ml Speichel 488,8 IE Amylase enthält. Das entspricht einer Konzentration von 10,8 IE/ml Speichel.

Gruppe	Speichel-Menge (ml)	Amylase-Gesamtmenge(IE)	Amylase-Konzentration(IE/ml)
I (o-5%)	33,67	321,2	9,55
II (5-1o%)	31,59	3o2 ,o	9,45
III (über 1o%)	45,13	488,8	1o,8

Tab.6: Mittlere Speichelwerte der drei Untersuchungsgruppen.

Die Tabelle 6 faßt die eben aufgezeigten Verhältnisse noch einmal anschaulich zusammen.

Der funktionelle Zusammenhang der beiden Amylaseproduktionsstätten Parotis und Pankreas spiegelt sich auch in dem Verhältnis von Pankreas-und Speichelamylase in den drei Untersuchungsgruppen wieder (s. Tab. 7).

Gruppe	Pankreas-Amylase	Parotis-Amylase	Gesamtamylase (Pankreas + Parotis)	Prozentualer Anteil d.Parotisamylase
I (o-5%)	15oo IE/h	32o IE/h	18oo IE/h	17,6%
II (5-1o%)	23oo IE/h	3o2 IE/h	26oo IE/h	11,6%
III(über 1o%)	1o64 IE/h	488 IE/h	1552 IE/h	31,6%

Tab.7: Verhältnis von Pankreas- zu Parotisamylase in den drei Untersuchungsgruppen

Tabelle 7 zeigt deutlich das korrespondierende Verhalten der Amylasesekretion von Pankreas und Parotis: mit sinkender Pankreasleistung steigt die Amylaseausscheidung der Parotis. Die Speichelamylase wird während der Magenpassage reversibel inaktiviert, im Duodenum erlangt sie wieder ihre Wirksamkeit. Die Aufstellung zeigt, daß auf dem Wege der verstärkten Parotissekretion die Gesamtamylasemenge der Gruppe III im Normalbereich liegt. Weiterhin geht aus der Tabelle hervor, daß der prozentuale Anteil der Parotisamylase an der Gesamtamylase in der Gruppe III 31,6 % beträgt. Das ist fast doppelt so viel wie in Gruppe I und nahezu dreimal so viel wie in Gruppe II.

Wie hoch die Mehrleistung der Parotis in Gruppe III gegenüber den Vergleichsgruppen ist, verdeutlicht die Tabelle 8. Daraus geht hervor, daß in dieser Gruppe über einen Anstieg des

Vergleichsgruppen	Volumen	Gesamtamylase	Amylase-Konzentration
I (o-5%)	36%	52%	13%
II (5-1o%)	43%	62%	14,5%

Tab.8: Prozentuale Mehrleistung der Parotis in Gruppe III (über 1o%) gegenüber den Vergleichsgruppen.

Volumens um 36 % bzw. 43 % und eine Erhöhung der Amylasekonzentration um 13 % bzw. 14,5 % eine Steigerung der Gesamtamylasesekretion der Parotis von 52 % gegenüber der Gruppe I und 62 % gegenüber der Gruppe II resultiert.

Löst man die einzelnen Patienten aus der Integration des Gruppenverhaltens, so fällt auf, daß etliche Patienten (2, 3, 11, 16, 19, 26), die hohe oder sehr hohe duodenale Amylasewerte zeigen, geringe Speichelamylasewerte aufweisen. Umgekehrt findet man bei den Patienten 4, 8, 9, 13, 29, 34, 35 niedrige duodenale Amylasewerte und hohe Speichelamylasemengen. Am eindeutigsten fügen sich die Werte der Patienten 10 und 29 in diesen Zusammenhang: extrem niederen duodenalen Amylasewerten stehen hoch über den von uns gefundenen mittleren Speichelwerten gelegene Amylaseaktivitäten gegenüber.

Die angestellten Untersuchungen lassen über die Feststellung eines funktionellen Zusammenhanges zwischen dem "duodenalen Verbundsystem" (72), speziell dem Pankreas und der Parotis hinaus, keine Erklärung für mögliche Regulationsmechanismen zu. Folgende Hinweise seien aber erlaubt: Die Beobachtung der ständigen Inkretion des Pankreas (1, 18, 69, 73, 74) an Fermenten - außer den Hormonen Insulin und Glucagon - findet

zunehmende Beachtung, da sie dem Pankreas eine weitere Rolle im Stoffwechselgeschehen des Organismus zumessen würde. Weiterhin haben für die Sekretion des Pankreas wie auch der Parotis cholinergische Mechanismen tragende Bedeutung (17, 22, 23, 30, 40). Es wären also Zusammenhänge cholinergischer, hormonaler oder kooperativ neuro-hormonaler Natur denkbar.

Berücksichtigt man die zentrale Bedeutung der Kohlenhydrate bzw. des Kohlenhydratstoffwechsels und seiner Intermediärprodukte für den Organismus, so ist vor diesem Hintergrund die Überlegung naheliegend, daß es das Bestreben des Organismus sein muß, diesen wesentlichen Teil des Gesamtstoffwechsels aufrecht zu erhalten.

G. ZUSAMMENFASSUNG

An 35 Patienten wurde der Bromsulfalein-Retentionstest und gleichzeitig der Pankreozymin/Sekretin-Test durchgeführt. Zusätzlich wurde Speichel abgesaugt und untersucht. Die Patienten wurden nach den Ergebnissen des Bromsulfaleintests in 3 Gruppen eingeteilt.

Ausgehend von dem funktionellen und klinischen Zusammenhang zwischen Leber- und Pankreasleistung, wurde versucht, festzustellen, ob eine Abhängigkeit der Amylaseleistung der Parotis von einer gestörten Leberfunktion besteht.

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß im Falle einer ungenügenden Amylasesekretion des Pankreas bei Leberkranken die Parotis durch Steigerung ihrer Amylasesekretionsleistung substituierend eingreift.

H. LITERATUR

1) AMMANN, R. — Fortschritte in der Pankreasfunktionsdiagnostik. Experimentelle Medizin, Pathologie und Klinik, Band 22, 1967, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

2) AMMANN, R. — Chronische Pankreatitis. Deutsche Med. Wschr. Nr. 1, 1970

3) AW, S.E., J. HOBBS — Chromatographic purification of isoenzymes of human ∝ -amylases. Biochim. Biophys. Acta, 168 (1968) p. 362 - 365

4) BARTELHEIMER, H. — Moderne Diagnostik der Pankreatitis. Fortschritte d. Medizin, 8 (1962), p.297

5) BARTELHEIMER, H. — Fermentbestimmung im Duodenalsaft zur Diagnostik der Pankreaskrankheiten. Diagn. Teste: Sandoz Monographien, publiziert in Triangel 5, 294, 1962

6) BERNARD, A. — Neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie und Behandlung der akuten Pankreatitis. Sandoz, Triangel 5, 170, 1966

7) BANK, S. — The pancreatic function test. Method and normal value. S. Afr. Med. J. 37, 1061 (1963)

8) BERK, J.E. Die Trennung von Parotis- und Pankreas-amylase im menschlichen Serum. Amer. J. Dig. Dis. 11 (1966) 9

9) BOETTCHER, B. Electrophoresis of human salira and identification of inherited variants of amylase isoenzymes. Aust. J. exp. Biol. med. Sci.(1969) 47, 97 - 103

10) BOETTCHER, B. Electrophoresis of human Salivary Amylase in Gel Slabs. Analytical Biochem. 28, 510 - 514 (1969)

11) BRUCK, C.G. Über die Bestimmung einiger Verdauungs-fermente. Mat. Med. Nordmark, 25, 1963

12) BURTON, P. A test of pancratic function in man based on the analysis of duodenal contents Gut 1, 111 (1960)

13) CHEY, W.J. Diagnosis of diseases of the pancreas and biliary tract. J. Amer. med. Ass. 198, 167 (1966)

14) CHERNICK, W.S. Submaxillary salivary enzymes as a measure of glandular activitiy in cystic fibrosis. J. of Pediatr. 65, 694 (1964)

15) CREUTZFELDT, W. Untersuchungen über die Funktion des Exokrinen Pankreas bei Leber- und Gallen-wegserkrankungen mit Hilfe des Mecholyl-Äthertestes. Klin. Wschr. 34, 968 (1956)

16) CREUTZFELDT, W. Funktionsdiagnostik bei Erkrankungen des exokrinen Pankreas. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70, 781 (1964)

17) DAWES, C. The effect of different stimuli on the composition of saliva in man. J. Physiol. (London) 170, 86 (1964)

18) DOUBILET, H. Physiology of the human pancreas. Surg. Gynec. Obstet. 107, 97 (1958)

19) DOERR, W. Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70, 718 (1964)

20) DREILING, D.A, JANOWITZ The measurement of pancreatic secretory function. Ciba Foundation Symposium on the Exocrine Pancreas p. 225 (1962)

21) ENGELHART, G. Akute und chronische Pankreatitis. Der Landarzt 34, 1655 (1968)

22) FORELL, M.M. Erkrankungen der Verdauungsorgane und ihr Einfluß auf die Pankreassekretion. Dtsch. Med. Wschr. 21, 1097 (1969)

23) FORELL, M.M. Lebererkrankungen und exokrine Pankreasfunktion. Dtsch. Med. Wschr. 32, 1413 (1967)

24) FORELL, M.M. Gallefluß und Pankreassekretion. Klin. Wschr. 44, 1184 (1966)

25) FORELL, M.M. Galle als Reiz der Enzymsekretion des Pankreas.
Dtsch. Med. Wschr. 90, 1128 (1965)

26) FOULK, W.T. Serum glutamic-oxalacetic transaminase in acute Pancreatitis.
Gastroenterology 35, 375 (1958)

27) FUCHS, T. Vergleichende Untersuchungen des elektrophoretischen Verhaltens der Serumeiweißkörper bei verschiedenen, diagnostisch gesicherten Leberkrankheiten...
Med. Welt 21, 599 (1970)

28) McGEACHIN, R.L. Comparison of salivary amylase levels in the human male and female
Nature 18, 1211 (1965)

29) GEIGY Wissensch. Tabellen, 7. Aufl. 1969

30) GLATZEL, H. Von den biologischen Wirkungskräften der Gewürze.
Ernährungsumschau 12, 295 (1956)

31) GOEBELL, H. Klinisch asymptomatische Funktionsstörungen des exokrinen Pankreas bei chronischen Alkoholikern.
Dtsch. Med. Wschr. 95, 808 (1970)

32) van GOIDSENHOVEN Pancreatic function in cirrhosis of the liver.
Amer. J. Dig. Dis. 8, 160 (1963)

33) GOLDSTEIN, F. Secretin tests of Pancreatic and biliary tract disease. Arch. intern. Med. 114, 124 (1964)

34) GOHR, H. Die Bedeutung des Leberstoffwechsels für die Erkennung und Beurteilung der Leberkrankheiten unter besonderer Berücksichtigung der Leberfunktionsproben. Mat. Med. Nordmark 40, 1969

35) GOLL, K.H. Normalwerte einer photometrischen Amylasebestimmung in Serum, Urin, Duodenalsaft und Speichel. Dtsch. Gesundheitswesen 21, 1078 - 81 (1966)

36) GÖGGEL, K.H. Das Verhalten der Leucin-aminopeptidase und der Enzyme im Serum bei Leber-, Gallen- und Pankreaserkrankungen. Dtsch. med. Wschr. 85, 1756 und 1808, (1960)

37) GÖTZ, H. Agarelektrophoretische Studien zur Frage von Isoenzymen der Amylase. Clin. Chim. Acta 19, 235 - 243 (1968)

38) GROSS, J.B. Chronic Pancreatitis. Amer. J. Med. 21, 596 (1956)

39) GROSS, J.B. External Pancreatic function in primary parenchymatous hepatic disease ... Gastroenterology 16, 151 (1950)

40) GROSSMANN, M.J. Nervous and hormonal regulation of pancreatic secretion. Exocrine Pancreas, Ciba Foundation p. 208, London: Churchill 1962

41) GÜLZOW, M. Untersuchungen der Pankreasferment-entgleisung. Internist 5,88 (1964)

42) HARKNESS, M.D. The serum leucine-aminopeptidase test. Brit. med. Journal 1, 1787 (1960)

43) HARTLEY, R.C. Pancreatic exocrine function. Amer. J. Dig. Dis. 11, 27 (1966)

44) HAVERBACK, B.J. Trypsin, trypsinogen and trypsin inhibitor in human pancreatic juice. Amer. J. Med. 29, 424 (1960)

45) HELM, H. Nebenwirkungen und Vorsichtsmaßregeln beim Bromthaleintest. Ärztl. Lab. 15, 408 - 409 (1969)

46) KALHAMMER, E. Beitrag zur Pathogenese und Therapie funktioneller Pankreaserkrankungen. Landarzt 34, 1681 (1968)

47) KARLSON Kurzes Lehrbuch der Biochemie. 5. Auflage, 1966, Thieme Verlag

48) KLAUS, D. Die diagnostische Bedeutung von Serumfermentbestimmungen unter besonderer Berücksichtigung der Serum-Aminopeptidase. Med. Welt 12, 644 (1962)

49) KNIGHT, W.A. Chronic recurrent pancreatitis. Gastroenterology 12, 34 (1949)

50) MANNERS, D.J. Advanc. Carbohydr. Chem. 17, 371 (1962)

51) MEITES, S. Serum Amylases, Isoenzymes and Pancreatitis. Clin. Chem. 14, 1176 (1968)

52) MÜLLER-SEIFERT Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik, 69. Aufl., 1966

53) OSSIPOWA, A.J. Frühdiagnostik und Verlauf der akuten Pankreatitis. Sowjetskaja medizina Nr. 12, 87 (1966)

54) PABST, K. Nierenfunktionsstörungen bei Lebererkrankungen. Mat. Med. Nordmark 21, 4 (1969)

55) POPPER, H.L. A new test for pancreatic function. Surg. Gynec. Obstet. 77, 471 (1943)

56) REVIS, G.J. Direct identification of amylase in human saliva immunoelectropherograms. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 128, 1110 - 1111 (1968)

57) RICE, E.W. Improved spectrophotometric determination of amylase ... Clin. Chem. 5, 592 (1959)

58) RICK, W. Zur Pathologie der Enzymsekretion des Pankreas. Acta gastroent. belg. 28, 389 (1965)

59) RICK, W. Laboratoriumsdiagnostik der chronischen Pankreatitis. Dtsch. Med. Wschr. 89, 190 (1964)

60) SARLES, H. Determination of pancreatic function. Gastroenterologia (Basel) 99, 279 (1963)

61) SCHMAUSS, A.K. Diabetische Stoffwechselstörung bei Gallensteinkranken. Münchner Med. Wschr. 27, 1297 (1970)

62) SCHMIDT, H. Diagnostik bei akuten Pankreaserkrankungen. Mat. Med. Nordmark 21/4 (1969)

63) SMITH, B.W., ROE, H.J. A photometric method for the Determination of ∝ -Amylase in blood and urine, with use of the starch-iodine color. J. Biol. Chem. 179, 53 (1949)

64) STAHLHEBER, H. Moderne Funktionsdiagnostik in der Gastroenterologie. Mat. Med. Nordmark

65) STEINHAUS, F. Über das Pancreas bei Leberzirrhose. Dtsch. Arch. Klin. Med. 74, 537 (1902)

66) STEINMANN, B. Über die Funktionsprüfung des Pankreas. Schweizer med. Wschr. 85, 411 (1955)

67) SUN, D.C. Normal values for pancreozymin-secretin test. Gastroenterology 44, 602 (1963)

68) SUN, D.C. Diagnostic tests for chronic pancreatic disease. Arch. intern. Med. 115, 57 (1965)

69) TRENTALANCIA, M. Recenti studi sulle interrelazioni tra le gluandale salivari e il sistema endocrino. Rass. Trim. Odout 48 Suppl. 4: 35 - 44 (1967)

70) ÜHLEIN, E. Einfluß freier Aminosäuren auf Magen- und Pankreassekretion. Mat. Med. Nordmark 34, (1970)

71) VOGEL, G. Die Bedeutung des Angebots von Galle für die äußere Sekretion des Pankreas. Pflügers Arch. ges. Physiol. 288, 103 (1966)

72) WANKE, M. Pathol.-anat. Befunde an Leber und Pankreas bei Erkrankungen des Gallengangsystems. Med. Welt 20, 765 (1969)

73) WANKE, M. Patho- und Morphogenese akuter Pankreatitiden nebst Bemerkungen zur Kliniko-Pathologie. Med. Welt 21, 1226 (1970)

74) WEBSTER, P.D. Alterations in serum content of pancreatic enzymes. New Engl. J. Med. 267, 604 und 654 (1962)

75) WERLE, E. Enzym-Inhibitoren des exokrinen Pankreas. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 70, 80 (1964)

76) ZIEVE, L. Measurement of Lecithinase A in Serum and other body fluids. J. Lab. Clin. Med. 57, 586 (1961)

77) ZIEVE, L. Secretion of pancreatic enzymes. I. Response to Secretin and Pancreozymin. Amer. J. Dig. Dis. 11, 671 (1966)

78) ZIEVE, L. Secretion of pancreatic enzymes. III. Response of patients with cirrhosis to secretin and pancreozymin. Amer. J. Dig. Dis. 12, 303 (1967)

Herrn Professor Dr. H. Franke danke ich für die Übernahme des Referats und die mir gegebene Möglichkeit, die Arbeit an der Medizinischen Poliklinik ausführen zu dürfen.

Herrn Priv. Doz. Dr. L. Maiwald möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas sowie die wohlwollenden Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit recht herzlich danken.

L E B E N S L A U F

Am 14. Mai 1944 wurde ich als erstes Kind des Arztes Dr. Karl Gladisch und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Frieben in Trzynietz/Sudeten geboren. Nach der Vertreibung kamen wir 1948 über Wien nach Hamburg. Von 1950 - 1954 besuchte ich in Hamburg-Bergedorf die Grundschule, danach den altsprachlichen Zweig der Hansa-Schule in Hamburg-Bergedorf. 1964 im Februar bestand ich meine Reifeprüfung. Bis März 1965 leistete ich ein Jahr meines Wehrdienstes ab. Im Sommersemester 1965 immatrikulierte ich mich in Hamburg für Naturwissenschaften. Im Sommersemester 1966 erhielt ich eine Zulassung für das Medizinstudium in Würzburg. Im Oktober 1968 bestand ich hier meine ärztliche Vorprüfung und im Dezember 1971 das Staatsexamen.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite eine Dissertation zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Daniela Gladisch

Schnelldruck-Böhler, 87 Würzburg, Seilerstr. 10